



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016



PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

XXIX SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2025

FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM FLAVONOIDES

Emanuelle Cavalcante Rosa dos Santos¹; Angelica Maria Lucchese²

1. Emanuelle Cavalcante Rosa dos Santos, PIBIC/FAPESB, FARMACIA, e-mail: emanuellerosa18@gmail.com

2. Angelica Maria Lucchese, DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS, e-mail: anlucc@uefs.br

PALAVRAS-CHAVE: ciclodextrinas; jaceosidina; hispidulina

INTRODUÇÃO

Os flavonoides, como a jaceosidina e a hispidulina, são compostos naturais produzidos por plantas que apresentam diversas atividades farmacológicas, incluindo efeitos antioxidantes, antitumorais e neuroprotetores, com potencial terapêutico em diferentes condições (RODRIGUES DA SILVA, 2015). No entanto, essas moléculas apresentam limitações para uso clínico, como baixa solubilidade em água, biodisponibilidade reduzida, instabilidade química e metabolismo rápido (PANCHE et al., 2016). Para contornar essas limitações, a complexação com ciclodextrinas, especialmente 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, tem sido utilizada para melhorar a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade dos flavonoides (MURA, 2014).

Este trabalho investigou dois métodos de formação de complexos de inclusão entre essa ciclodextrina e uma mistura dos flavonoides jaceosidina e hispidulina, isolados de extratos de *Lippia thymoides*, visando otimizar suas propriedades biofarmacêuticas. A eficácia da complexação foi avaliada por técnicas analíticas como espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), espectrofotometria UV-Vis e ensaio de atividade antioxidante com o radical DPPH, permitindo a caracterização estrutural e funcional dos complexos formados.

MATERIAL E MÉTODOS

Flavonoides A mistura de jaceosidina e hispidulina estava disponível no laboratório e foi previamente isolada a partir da fração em diclorometano de folhas de *Lippia thymoides* por métodos cromatográficos e caracterizada por métodos espectrométricos.

Preparação dos complexos de inclusão: Os complexos de inclusão (CI) foram preparados por dois métodos distintos: mistura física e malaxagem. **Preparo do CI por Mistura Física (CIMF):** Foram pesados 10 mg mistura de flavonoides e 46 mg de 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP- β -CD), os quais foram colocados em um gral com pistilo de ágata e triturados por aproximadamente 10 minutos, até a obtenção de um pó uniforme e fino. O material foi transferido para um frasco, coberto com papel alumínio e mantido em dessecador até a análise. **Preparo do CI por Malaxagem (CIMX):** Foram pesados 10 mg da mistura de flavonoides e 46 mg de HP- β -CD. A ciclodextrina foi dissolvida em 300 μ L de água destilada com agitação, e, em seguida, a mistura de flavonoides foi adicionada. A mistura foi mantida sob agitação magnética até a dissolução dos componentes. Por fim, a amostra foi armazenada em um dessecador de vidro sob vácuo, até a secagem.

Determinação do Teor de Encapsulação: O teor de encapsulação foi determinado por espectrofotometria UV-Vis a 270 nm, em espectrofotômetro Shimadzu,

utilizando uma curva de calibração construída com flavonoides em metanol nas concentrações de 2 a 10 µg/mL. As amostras de CIMF e CIMX foram extraídas com metanol, submetidas a banho ultrassônico por 10 minutos e mantidas por 24 horas em refrigeração, para a análise. Após centrifugação e diluição a 10%, as amostras foram analisadas e comparadas à curva de calibração. O teor de encapsulação foi calculado com base na razão entre a massa de flavonoides detectada e a massa teórica, sendo todos os ensaios realizados em triplicata.

Determinação do FPS e Atividade Antioxidante: Para a avaliação da atividade fotoprotetora e antioxidante, 10 mg de cada amostra (CIMF, CIMX e mistura de flavonoides) foram dissolvidos em água ou metanol, conforme a solubilidade, para o preparo das soluções-mãe. As amostras foram diluídas e analisadas por espectrofotometria UV-Vis. A atividade antioxidante foi determinada pelo método do DPPH, medindo-se a redução da absorbância a 517 nm após 30 minutos de reação. Os resultados foram expressos em mmol equivalentes de Trolox por grama (mmol TEAC/g), com base em curvas de calibração. A atividade fotoprotetora foi avaliada por meio do cálculo do Fator de Proteção Solar (FPS), utilizando a equação de Mansur et al. (1986) os coeficientes de Sayre et al. (1979) e dados de absorbância entre 290 e 320 nm. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

Espectrometria no infravermelho: Os espectros no infravermelho dos flavonoides, da HP-β-CD e dos complexos de inclusão foram obtidos na região do infravermelho médio, entre 4000 a 650 cm⁻¹, utilizando um espectrômetro Agilent.

Tratamento estatístico: O tratamento estatístico dos dados experimentais foi conduzido por meio dos softwares Microsoft Excel e Python, nos quais foram aplicados os testes de análise de variância (ANOVA) e de comparação múltipla de médias pelo teste de Tukey, adotando-se nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise por espectrometria no infravermelho do complexo de inclusão por malaxagem (CIMX), do complexo de inclusão por mistura física (CIMF), da mistura de flavonoides e da hidroxib-β-ciclodextrina está apresentada nas Figuras 1 e 2.

Figura 1 e 2: Espectro no infravermelho do complexo de inclusão CIMX, da mistura de flavonoides (jaceosidina e hispidulina, C5-C9) utilizada e da HB-β-ciclodextrina

Figura 1

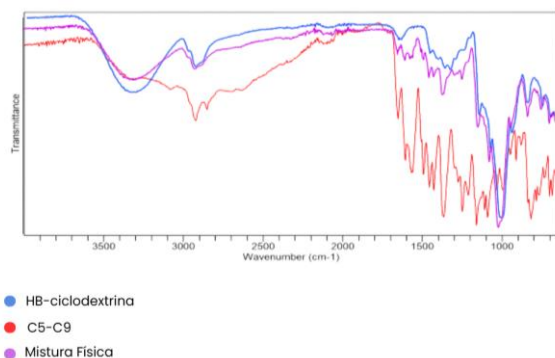
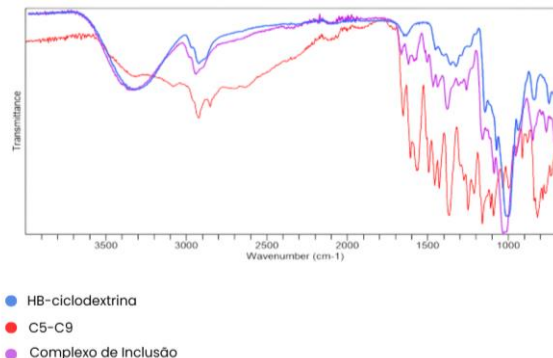


Figura 2



Fonte: autora 2025.

O espectro da mistura das duas flavonas mostra bandas características de OH e ligações de hidrogênio intermoleculares em 3311 cm⁻¹ e de estiramento CH aromático em 3083 cm⁻¹. Bandas típicas de estiramento de grupo carbonila do anel benzopirano C são

observadas em 1653 cm^{-1} , bem como vibrações de C=C em anéis aromáticos ($1608, 1495, 1457\text{ cm}^{-1}$), deformação no plano de grupos OH (1161 cm^{-1}) e deformação fora do plano de grupos CH ($839, 820\text{ cm}^{-1}$), além de estiramento C-O-C do anel heterocíclico (1034 cm^{-1}). O espectro no infravermelho da HP- β -ciclodextrina ilustra uma banda de absorção intensa e alargada em 3327 cm^{-1} , correspondente às vibrações de estiramento de OH livres. As vibrações de CH_3 e CH aparecem em 2920 cm^{-1} e a banda alargada e intensa na região $1,006\text{ cm}^{-1}$ foi atribuída ao estiramento C-O. Com a complexação observou-se que temos um deslocamento dos picos no espectro de CIMX e CIMF em relação ao de HP- β -ciclodextrina, na faixa de $1750\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$. Além disso, observa-se uma modificação significativa no padrão de picos, alguns mais acentuados e outros mais reduzidos o que indica a formação do complexo.

A análise espectrofotométrica permitiu a quantificação dos flavonoides e o cálculo do teor de encapsulamento, com base na curva de calibração $y=0,052x+0,009$ (x = concentração dos flavonoides em $\mu\text{g/mL}$), linear na faixa de concentração utilizada, com R^2 de 0,9912. O teor de encapsulamento revelou que tanto a mistura física (CIMF) quanto a malaxagem (CIMX) foram eficazes na incorporação dos flavonoides. A CIMF e a CIMX apresentaram percentuais de encapsulamento de $80,78\pm 2,43\%$ e $74,72\pm 3,96\%$, sem diferença estatística entre eles, por teste de ANOVA.

A mistura de flavonoides apresentou a maior capacidade antioxidante com média de $4,1\pm 0,47\text{ mmol TEAC/g}$, seguida por CIMX ($3,60\pm 1,23\text{ mmol TEAC/g}$) e CIMF ($1,80\pm 0,30\text{ mmol Trolox/g}$), com diferença estatística entre elas ($p<0,05$), conforme teste de Anova, seguido por Tukey. A complexação de flavonoides com ciclodextrinas, embora amplamente empregada para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade, pode ocasionalmente resultar em redução da atividade antioxidante do composto. Esse efeito está geralmente associado à interação entre os grupos funcionais antioxidantes do flavonoide e a cavidade hidrofóbica da ciclodextrina, o que pode limitar o acesso desses grupos aos radicais livres. Além disso, a estabilização conformacional promovida pela formação do complexo pode restringir a mobilidade eletrônica dos grupos fenólicos, responsáveis pela doação de elétrons ou átomos de hidrogênio, mecanismo central da ação antioxidante. Em alguns casos, portanto, a complexação melhora as propriedades físico-químicas, mas reduz ligeiramente a eficácia antioxidante *in vitro* (FENYVESI et al., 2025) como observado neste trabalho.

As atividades fotoprotetoras da mistura de flavonoides, dos complexos de inclusão CIMF e CIMX foram avaliadas, apresentando valores de FPS de $12,76\pm 0,07$, $3,20\pm 0,01$ e $4,45\pm 0,05$, respectivamente, com diferença estatística entre elas ($p<0,05$), conforme teste de Anova, seguido por Tukey. A análise comparativa entre o CIMX, CIMF e a mistura de jaceosidina e hispidulina revelou que a mistura de flavonoides apresentou o maior potencial fotoprotetor, enquanto o CIMX apresentou o menor FPS, com uma tendência similar ao observado na atividade antioxidante, sugerindo que a complexação também levou a um impacto negativo na atividade fotoprotetora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os complexos de inclusão de hidroxipropil- β -ciclodextrina com uma mistura dos flavonoides jaceosidina e hispidulina foram obtidos pelos dois métodos utilizados (malaxagem e mistura física), com teores elevados de incorporação. No entanto, o perfil antioxidante e fotoprotetor das amostras após complexação foi inferior ao dos flavonoides puros. As amostras serão enviadas para análise por espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) para avaliar a relação estequiométrica em solução flavonoide:ciclodextrina das mesmas, bem como análises complementares de DRX e perfil térmico por DSC devem ser realizadas para uma melhor compreensão do sistema.

REFERÊNCIAS

- FENYVESI, F.; KLUSÓCZKI, Á.; RUSZNYÁK, Á.; ZSEBIK, B.; BÁCSKAY, I.; VÁRADI, J. Cyclodextrin-Based Delivery Systems for Flavonoids: Mechanisms, Advances, Formulation, and Application Opportunities. *Antioxidants* 2025, 14, 998.
- HUANG, L.; HUANG, K.; NING, H. Hispidulin prevents memory dysfunction induced by sevoflurane in elderly rats. *Farmacêutico Biomed.* N. 97, p. 412-422, 2018.
- LIU, Z.; YE, L.; XI, J.; WANG, J.; FENG, Z. G. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*, v. 118, p. 101408, 2021.
- LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. E. Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n.9, p. 3019-32, 2012.
- MARSH, D.T et al. As relações estrutura-atividade para interações de flavona com β amilóide revelam um novo efeito antiagregatório e neuroprotetor de 2', 3', 4'-tri-hidroxi flavona (2-D08). *Bioorg Med Chem.* N. 25, p. 3827-3834, 2017.
- MURA, P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A Review. *Analytical techniques for Analysis*, v. 101, p. 238–250, 2014.
- NAM, Y. et al. Jaceosidine natural flavone is a inhibitor of neuroinflammation. *Phytother Res.* N. 27, p. 404-411, 2013.
- PANCHE AN, DIWAN AD, CHANDRA SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016 Dec 29;5:e47. doi: 10.1017/jns.2016.41. Erratum in: *J Nutr Sci.* 2025 Jan 29;14:e11.
- RODRIGUES DA SILVA, L.; MARTINS, L. D. V.; BANTIM, F. C. I.; MEIRELES DE DEUS, M. D. S.; FERREIRA, P. M. P.; PERON, A. P. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. *Acta Toxicológica Argentina*, v.23, n.1, p.36-43, 2015.
- SAYRE, R. M.; AGIN, P. P.; LEEVE, G. J.; MARLOWE, E. Comparison of in vivo and in vitro testing of sunscreens formulas. *Photochem. Photobiol.*, Oxford, v. 29, p. 559-566, 1979.